

Année 1938

THÈSE

N°

833

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Paul KURTAG

Né le 22 mars 1914 à Oradéa (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES ACCIDENTS MORTELS
DE L'ARSÉNOTHÉRAPIE
ANTI-SYPHILITIQUE

Président : M. TANON, *professeur*

LIBRAIRIE D'AMÉRIQUE ET D'ORIENT
ADRIEN-MAISONNEUVE

11, rue Saint-Sulpice - PARIS (VI°)

1938

Kurtag.

Année 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Paul KURTAG

Né le 22 mars 1914 à Oradèa (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES ACCIDENTS MORTELS
DE L'ARSÉNOTHÉRAPIE
ANTI-SYPHILITIQUE

Président : M. TANON, *professeur*

LIBRAIRIE D'AMÉRIQUE ET D'ORIENT

ADRIEN-MAISONNEUVE

11, rue Saint-Sulpice - PARIS (VI^e)

1938

I. — PROFESSEURS.

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOWSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique cardiologique	LAUBRY.
Clinique d'assistance médico-sociale	N...
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY..... Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin). Hydrologie.
BOULIN Pathologie médicale.
BULLIARD.... Histologie.
CATHALA..... Pathologie médicale.
CHEVALLIER . Pathologie médicale.
COSTE Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
FEY Urologie.
FUNCK Pathologie chirurgicale.
GALLIARD Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
GAYET Physiologie.
DE GENNES ... Pathologie médicale.
GIROUD..... Histologie.
HAGUENAU .. Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LACOMME..... Obstétrique.
LANTUÉJOUL. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
LAVIER Parasitologie.
LELONG Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY .. Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
MÉNÉGAUX .. Pathologie chirurgicale.
MOLLARET .. Pathologie médicale.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RENARD Ophtalmologie.
RICHET Physiologie.
SANNIÉ..... Chimie biologique.
SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale
TROISIER.... Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH ... Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET..... Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.
GUÉNIOT..... Obstétrique.
HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS. Pathologie chirurgicale.
LE LAURIER. Obstétrique.
SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL.. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.....		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL		GATELLIER ..	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT.			
SÉZARY.....			

MM.	
ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS.

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
RUPPE.....	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*Les sacrifices qu'ils n'ont
cessé de s'imposer m'ont per-
mis de mener à bien mes étu-
des. Que ce modeste travail
soit un gage de mon amour
filial et de ma profonde recon-
naissance.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse, en témoignage
de notre gratitude et de notre
dévouement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOLINE

ASSISTANT A L'HÔPITAL SAINT-LOUIS
ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR SIDI

ASSISTANT A L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

A MON AMI S. LEWI

INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

PROFESSEUR D'HYGIÈNE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
INSPECTEUR GÉNÉRAL DES SERVICES TECHNIQUES D'HYGIÈNE
A LA PRÉFECTURE DE POLICE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse. En
témoignage de notre respec-
tueuse reconnaissance.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Le problème des accidents du Novarsénobenzol est l'un des plus passionnants de la médecine et cela, pour des raisons multiples. En premier lieu, en raison de la gravité éventuelle de certains accidents, en second lieu, en raison de la nature même des accidents qui n'appartiennent pas tous en propre à l'arsenic et qui simulent les syndromes les plus divers de la pathologie, d'où l'intérêt des problèmes pathogéniques qui se trouvent posés.

Il n'entre pas dans notre intention d'aborder ce problème si délicat et si controversé. Nous nous bornerons simplement à rapporter des faits et à analyser des statistiques que nous avons pu étudier. Nous essaierons d'en tirer quelques conclusions qui paraissent se dégager d'elles-mêmes.

Les accidents mortels du Novarsénobenzol sont dus à des causes diverses et évoluent sous des aspects cliniques différents dans chaque cas. Certains tels que : œdème aigu du poumon, embolie, pancréatite hémorragique, sont trop rares pour donner lieu à une étude d'ensemble. D'autres, sont relativement plus nombreux : tels sont, l'encéphalopathie, l'ictère grave, les hémopathies, la crise nitritoïde, que nous allons décrire en détail.

Nous donnerons d'abord une description anatomo-clinique de ces accidents, en insistant pour chacun d'eux sur les conditions d'apparition. Ensuite, nous ferons une brève étude pathogénique et nous essaierons de tirer quelques conclusions prophylactiques.

Nous ne publierons pas toutes les observations (173) que nous avons recueillies, mais seulement les plus typiques.

CHAPITRE PREMIER

LES ENCEPHALO-MYELOPATHIES ARSENICALES

Particulièrement étudiée en France par M. Milian l'encéphalo-myélopathie arsenicale est la complication majeure de la thérapeutique arséno benzolique.

Sous ce terme il faut entendre tous les accidents qui ont été décrits sous le nom de : purpura cérébral, apoplexie séreuse, encéphalite hémorragique, nécrose médullaire péri-vasculaire, myélopathie toxique et myélite toxique.

Nous ne pouvons reproduire ici les nombreux cas d'encéphalo-myélopathie publiés dans la littérature. A lire ces observations, on ne peut manquer de constater une analogie très marquée entre les différents cas. Aussi avons-nous jugé plus utile de faire une étude statistique à l'instar de M. A. Glaser, C. P. Imerman et S. W. Imerman, qui mettent en évidence certaines particularités intéressantes, tant au point de vue étiologique que clinique.

Etiologie.

Fréquence. — Leur fréquence, eu égard au grand nombre des injections pratiquées, est peu considérable. Les conclusions de la statistique de ces auteurs porte sur 191.125 ma-

lades et démontre que sur le nombre total des accidents mortels, 50 % environ sont dus à des lésions du système nerveux central. Il y a approximativement 1 cas de mort par lésion du système nerveux central sur 5.398 malades et sur 28.768 injections.

Age. — La majorité de ces accidents se voient chez des sujets de 20 à 40 ans et qui s'expliquent sans doute par la fréquence de la syphilis à cet âge.

Sexe. — Les hommes sont beaucoup plus fréquemment atteints que les femmes à l'exception, cependant, de la femme enceinte, qui semble y être prédisposée surtout dans la deuxième moitié de la grossesse.

Doses. — D'après le tableau ci-dessous, il semble que les petites doses sont beaucoup plus fréquemment à l'origine de ces accidents que les fortes doses :

	<i>N. des cas</i>	<i>Pour %</i>
0 gr. 05 à 1 gr. 10	78	53
1 gr. 10 à 2 gr. 10.....	44	30
2 gr. 10 à 5 gr. 60.....	17	11
Non indiqués	7	6

Date d'apparition. — Dans 50 % des cas, les accidents débutent dans les trois premiers jours qui suivent la deuxième injection.

Durée d'évolution. — Après l'injection déclenchante, la mort survient dans les premières 48 heures dans 39 % des

cas, entre 3 et 7 jours dans 37% des cas et entre 7 et 70 jours dans le reste des cas.

Symptomatologie générale.

L'encéphalo-myélopathie évolue chez presque tous les malades, sous le même aspect ou prédominent les phénomènes brutaux d'inhibition cérébrale.

Le début des accidents est très brusque. Quelques heures après la dernière injection, quelquefois 24 ou 48 heures après, apparaissent un malaise, une céphalée très violente, des frissons, des vomissements. Une crise convulsive peut inaugurer ce tableau clinique. L'obnubilation accompagne ces symptômes et en quelques heures la maladie atteint sa période d'état.

A cette période, le tableau est impressionnant. Presque toujours le malade est dans le coma complet. Plus rarement, la lucidité est conservée, du moins en partie.

La céphalée est constante, diffuse, gravative, permanente, atteignant une violence extrême. Les vomissements sont également fréquents, surtout marqués au début. Ils peuvent s'espacer ou disparaître plus tard. La fièvre est constante, elle monte à 39°-40°. La brutalité de son ascension, de sa durée, son intensité sont des éléments de mauvais pronostic.

Les convulsions peuvent apparaître à la période d'état. Partielles, de type Bravais-Jacksonien ou plus souvent généralisées, elles ont tendance à se rapprocher de plus en plus, à devenir de plus en plus violentes, entraînant une

élévation de la température. Subintrantes, elles peuvent à elles seules entraîner la mort.

Début brusque, céphalée, vomissements, crise convulsive, fièvre, torpeur, allant jusqu'au coma, tels sont les principaux signes de l'encéphalo-myélopathie arsenicale. Tous les autres signes sont contingents.

On peut observer une douleur autre que la céphalée : rachialgie, douleur diffuse, quelquefois accompagnée de vertige à la période de début.

Des paralysies diverses peuvent se voir, tantôt isolées, comme par exemple une paralysie faciale, une paralysie oculaire, tantôt plus étendue, par exemple une monoplégie, plus souvent une hémip légie avec signe de Babinski.

Un syndrome méningé peut accompagner ce tableau : raideur de la nuque, signe de Kerning et Bruc'zinski, hyperréflexivité.

Les malades non comateux peuvent présenter des troubles mentaux : délire, désorientation dans le temps.

Des éruptions cutanées peuvent accompagner ces symptômes, éventualité assez fréquente. Il s'agit le plus souvent d'érythème morbiliforme, ou scarlatiniforme, entièrement superposable aux érythèmes du neuvième jour.

L'évolution de cette affection est très rapide. En quelques jours, le troisième jour en général, le pronostic va se préciser. Tantôt le coma devient de plus en plus profond et les convulsions de plus en plus violentes et rapprochées; les paralysies peuvent s'étendre ou apparaître; des phénomènes bulbaires : pouls irrégulier, respiration de Cheyne-Stockes, annoncent l'approche de la mort qui survient vingt-quatre ou quarante-huit heures après le début des

accidents, d'allure véritablement foudroyante. Tantôt, au contraire, les phénomènes vont s'amender, la fièvre baisse, les convulsions s'espacent et disparaissent. Les paralysies rétrocedent, les malades sortent rapidement du coma, sans garder le plus souvent aucune séquelle de l'accident.

Formes cliniques. — Quelquefois un symptôme peut prédominer et modifier un peu l'aspect clinique : telle est la forme convulsive. Dans d'autres cas, c'est un symptôme méningé qui prédomine.

Dans d'autres cas, au contraire, s'ajoutant à l'encéphalopathie ou évoluant pour son propre compte une myélopathie peut s'observer. Elle se traduit essentiellement par des paralysies de type radiculaire, périphérique et par des douleurs. Celles-ci peuvent être en rapport avec une hémorragie péri-médullaire et nécessiter un traitement spécial.

Diagnostic.

Le diagnostic de l'encéphalo-myélopathie est généralement facile. Toujours, en effet, on a les commémoratifs d'une injection de novarsénobenzène pratiquée peu de temps auparavant. Il faut cependant éliminer d'autres affections telles qu'une crise comitiale chez un épileptique, une crise d'éclampsie chez une femme enceinte, etc.

Le diagnostic est avant tout fait par la clinique; les examens de laboratoire ne peuvent être d'aucun secours. La ponction lombaire peut montrer, mais pas nécessairement, un liquide hypertendu, pauvre en éléments, quelquefois hyper-albumineux, plus rarement hémorragique.

Le pronostic de l'encéphalo-myélopathie est des plus fâcheux. La mort y est plus fréquente que la guérison. Une myélopathie isolée est plus rarement mortelle, mais peut laisser des séquelles graves.

Anatomie pathologique.

Macroscopiquement. — On trouve dans tout le cerveau des zones colorées, rouge vif. Parfois celles-ci se réunissent en larges foyers, surtout au niveau de la substance blanche du centre ovale, corps calleux et capsule interne, mais parfois aussi dans la substance grise, région basale et thalamus. Cependant l'hémorragie ne constitue pas la partie essentielle du tableau.

Microscopiquement. — Au centre de la lésion, les capillaires ou les vaisseaux péri-capillaires présentent un endothélium œdématié ou détruit. Parfois l'œdème est si accentué, qu'il obstrue entièrement la lumière du vaisseau, qui contient aussi souvent un caillot de fibrine ou un thrombus hyalin. Tout de suite à côté il y a une zone de nécrose complètement entourée de cellules gliales intactes et plus en dehors il peut y avoir une zone externe d'hémorragie.

Mais ces foyers peuvent exister sans hémorragie. Alpers prétend que l'hémorragie ne joue qu'un petit rôle, car, dans la plupart des cas, on n'a pas vu d'hémorragie quoique les lésions apparaissent comme décolorées. La présence des

cellules dans cette région — cellules rouges — s'expliquerait par la diapédèse.

Dans les autres organes, il peut exister une hémorragie pointillée : œdème, dégénérescence graisseuse, et de la congestion.

LES HEMOPATHIES

Au point de vue de la fréquence, elles viennent immédiatement après les encéphalopathies.

Étiologie

Age. — Ces accidents surviennent chez des sujets relativement jeunes, entre 20 et 40 ans, sans aucune tare, dans la plupart des cas.

Sexe. — Dans notre statistique, portant sur quarante-quatre cas, nous relevons vingt-deux hommes contre quinze femmes, dans sept cas le sexe n'étant pas indiqué.

Période de la syphilis. — Se voit au cours de toutes les périodes de la maladie, mais surtout au début, chez des sujets ayant une syphilis récente.

Doses. — L'apparition de ces accidents ne semble pas en rapport avec la dose des médicaments injectés. Dans l'observation de J. Rosenbloom, une injection unique de 0 gr. 60 déclenche une gingivorragie mortelle. Mais dans la grosse majorité des cas, ce n'est qu'après plusieurs injections de Novar ou au cours de la deuxième série (rarement plus tard) que ces accidents se déclenchent.

Date d'apparition et mort. — L'intervalle de temps qui sépare l'injection déclenchante du début apparent des accidents est des plus variables, ce temps de latence oscille le plus souvent, entre un et huit jours, mais peut se prolonger durant deux et trois semaines, tandis que la mort survient après le quatorzième jour (entre 2 et 5 semaines) dans 65 à 70 % des cas.

Classification. — En prenant comme base de classification les diagnostics que les auteurs ont donné dans leurs observations, nous allons les grouper en trois classes :

1° Purpura hémorragique.

2° Anémie aplastique.

3° Agranulocytose.

4° Aleucie hémorragique.

En réalité, il s'agit presque toujours de manifestations d'inhibition de l'hématopoïèse intriquées et associées avec prédominance d'un des syndromes, pendant une phase plus ou moins longue de l'évolution, qui est la seule raison d'être de cette individualisation en trois groupes.

I. Purpura aigu hémorragique.

Il survient, soit d'emblée, soit le plus souvent après l'apparition d'une hémorragie isolée, assez discret pour ne pas provoquer l'arrêt du traitement arsénobenzolique, ou bien encore, après des signes divers d'intolérance (érythème, ictère, crise nitritoïde).

Les hémorragies augmentent d'abondance, ce sont des gingivorragies continuelles, des épistaxis à répétition, des hématuries, des métrorragies. Le malade saigne par

toutes ses muqueuses, le moindre traumatisme détermine de volumineux hématomes. A ces hémorragies externes peuvent s'ajouter des épanchements sanglants de la plèvre, du péritoine, des séreuses articulaires.

L'état général du malade devient rapidement grave, la fièvre s'élève, la langue est sèche, les urines rares et albumineuses. Il tombe dans l'ataxo-adyndamie. Le foie et la rate sont gros, il existe même parfois un ictère concomitant marquant l'atteinte hépatique.

Dans d'autres cas, des signes d'urémie (obs. de Widmann).

Au point de vue sanguin, on constate d'abord une diminution plus ou moins notable du nombre des globules rouges, tant par hémorragie que par destruction des érythrocytes coexistant avec une forte leucopénie et une inversion de la proportion des poly et des mononucléaires. Mais ce qui constitue la lésion essentielle du purpura c'est la thrombopénie considérable avec comme conséquence, l'irrtractilité du caillot et l'augmentation du temps de saignement, qui est généralement supérieur à une demi-heure, dépassant parfois une heure. Le temps de coagulation est lui aussi très prolongé, et celle-ci se fait suivant le type plasmatique.

La majorité des malades observés avaient présenté des prodromes nets : petites hémorragies, taches purpuriques minimes, etc., tous symptômes qui doivent être considérés comme des signes d'alarme et qui commandent :

Un examen hématologique;

La cessation immédiate du traitement.

II. Anémie aplastique.

Il s'agit presque toujours des malades ayant paru tolérer admirablement la médication spécifique et qui font, au cours de reprise de traitement, des accidents graves où prédomine une anémie à type aplastique. La déglobulisation ne s'accompagne chez eux d'aucun symptôme de réparation sanguine et à l'autopsie, la moelle est jaune, graisseuse, quiescente.

Ces sujets d'une pâleur extrême ont leurs téguments cireux, leurs muqueuses décolorées, mais, fait remarquable, le visage n'est pas amaigri, plutôt légèrement bouffi et l'embonpoint est conservé. Ils présentent le cortège des signes d'anémie grave : asthénie profonde, bourdonnements d'oreilles, vertige, dyspnée, etc. Les hémorragies, le plus souvent minimales, se bornent à quelques poussées purpuriques au niveau des membres inférieurs et à quelques épistaxis. Les hémorragies rétinienne sont assez fréquentes.

La formule hématologique se caractérise par une diminution très considérable des globules rouges, et ceci d'une façon très précoce, pouvant tomber en quelques jours de 5 à 1 million. L'hémoglobine est également diminuée, de sorte que la valeur globulaire reste voisine de l'unité. Pas de poikilocytose, d'anisocytose et surtout pas d'hématies nucléées qui témoigneraient d'un certain effort de réparation des organes hématopoïétiques.

L'hypoglobulie s'associe constamment de la leucopénie (2.000 globules blancs par mm³ en moyenne) se portant surtout sur les polys dont la proportion peut tomber à 20% ; mais en général, ce pourcentage se tient entre 25 et

30%. La thrombopénie est le troisième élément de la triade hématologique avec caillot irrétractile et temps de saignement augmenté. Le temps de coagulation est lui aussi prolongé, contrairement à ce qui se passe dans les anémies plastiques et aplastiques d'autres origines.

Ce sont là des manifestations que nous avons déjà trouvé dans le syndrome purpura, mais ici l'anémie est l'élément dominant, avec ses caractères si particuliers d'aplasie et de non régénérescence des globules rouges.

La ponction sternale montre souvent une absence de réaction médullaire et c'est là ce qui signe sa nature aplastique. C'est une inhibition de la série rouge comme le purpura traduit l'inhibition de la fonction hémostatique. On ne trouve pas, en pareil cas, d'augmentation de la bilirubinémie indirecte.

III. L'agranulocytose.

La forme simple d'agranulocytose au cours de traitement arsénobenzolique, telle qu'elle a été décrite par Schultz, est très rare, mais nous en donnons quand même une brève description :

a) La fièvre est le premier des symptômes et le plus constant. La température monte en quelques heures aux environs de 39°-40° et s'y maintient en plateau pendant toute la durée de la maladie et cette fièvre, s'accompagnant des désordres sanguins, sans autres signes cliniques, permet de reconnaître les formes frustes. Elle s'accompagne souvent d'une atteinte profonde de l'état général, dominée par une asthénie intense et croissante, qui anéantit le malade.

b) Un processus ulcéro-nécrotique, qui atteint de préférence la cavité bucco-pharyngée, mais qui peut se développer en tous les points des muqueuses, des vicères et de la peau. Les plus typiques de ces lésions sont les ulcérations nécrotiques amygdaliennes qui apparaissent au début sous la forme d'un exsudat diphtéroïde de l'amygdale, faisant rapidement place à une ulcération profonde; généralement ne s'accompagne pas de ganglions.

c) Le syndrome sanguin est capital et comporte trois éléments caractéristiques : la leucopénie, la neutropénie, la progression rapide de la leucopénie et de la neutropénie en l'absence du traitement.

On note l'absence de toutes formes de transition et de toutes formes jeunes, car il y a absence de formation de ces cellules. Il n'existe pas d'éosinophiles, mais actuellement beaucoup d'auteurs les retrouvent, surtout dans les formes frustes et curables.

Cette forme pure est exceptionnelle et le plus souvent l'anémie et la thrombopénie s'associent à l'agranulocytose, réalisant une amyélie totale aiguë. Ainsi on voit :

— Des agranulocytoses avec anémie, soit plastique, soit plus rarement aplastiques,

— Des agranulocytoses avec thrombopénie s'accompagnant d'hémorragies,

— Des agranulocytoses avec thrombopénie et anémie voisines de l'aleucie hémorragique de Franck.

L'évolution se fait vers la mort en une ou deux semaines, dans 80 à 90 % des cas.

Anatomiquement la moelle seule a des lésions précises; histologiquement, elle est très pauvre en cellules, avec

charpente intacte, les myéloblastes et myélocytes sont absents, les polynucléaires aussi ou sont très rares. Les hématies et les cellules de la série érythrocytaire sont normaux ou modifiés selon les cas, les formes jeunes apparaissant raréfiées.

Les ulcérations nécrotiques montrent une réaction de défense uniquement lymphocytaire et monocytaire. Les viscères et les autres organes paraissent atteints à titre secondaire, mais on peut considérer comme appartenant à la série agranulocytaire les éléments suivants : l'absence de granulocytes, l'absence de suppuration, la présence des nécroses viscérales disséminées, les hémorragies internes, la prolifération du tissu réticulo-endothélial, l'hyperplasie lymphocitaire et l'importance des embolies bactériennes.

IV. Aleucie hémorragique.

C'est là une affaire de définition puisque chacune des inhibitions partielles portant sur les parois vasculaires et les plaquettes (purpura), sur les globules rouges (anémie aplastique), sur la série blanche (agranulocytose) aboutit par son association avec les autres au syndrome complexe de l'aleucie hémorragique.

Anatomie pathologique.

Dans les cas peu nombreux où l'autopsie a pu être faite on a trouvé :

Des ganglions normaux.

Une rate hyperhémiee avec des foyers hémorragiques, parfois légèrement hypertrophiée.

Enfin, une moelle osseuse en complet état de dégénérescence graisseuse, sans aucune apparence de réaction secondaire.

LES HEPATITES

Etiologie.

Fréquence. — Sur 1.331 cas d'ictère que Ruge a observés dans la marine allemande, de 1919 en 1923, il y en a eu 411 (30,96 %), c'est-à-dire près d'un tiers, qui étaient en rapport avec la syphilis, le salvarsan ou les deux à la fois, et sur ces cas il n'observe que 0,9 % de mort par atrophie jaune aiguë. Zimmern trouve à peu près le même chiffre, 1,09 %. Dans une autre statistique, sur 21 ictériques, 13, soit 65 %, périssent par atrophie jaune aiguë. Starthey perd 8 malades sur 58, soit 14 %. Gutmann, 2 cas sur 75, Fabento, 2 sur 32. Par contre, on a des statistiques de 12 à 200 malades qui n'ont à déplorer aucun cas de mort, telles les statistiques de Friedman, Stokes, Fabry, Brodier et Oltramare.

Dans les premières années après-guerre, les cas d'atrophie jaune aiguë du foie ont été plus fréquents d'où on a déduit que les mauvaises conditions physiologiques — hygiéniques et alimentaires — favorisaient son éclosion, et, en effet, les cas d'atrophie sont de beaucoup plus fréquents dans les classes pauvres.

Age, sexe. — En ce qui concerne ces points, les mêmes conclusions s'imposent que dans les chapitres des encéphalites et hémopathies. Les ictères graves avec atrophie surviennent entre 20 et 40 ans, les hommes étant plus fréquemment atteints que les femmes. Sur 23 cas de notre statistique, nous trouvons 13 hommes, 6 femmes, dans les 4 cas restant, le sexe n'est pas indiqué.

Maladies traitées. — Les sujets de notre statistique sont tous syphilitiques, mais il faut savoir qu'au cours des traitements arsénobenzoliques entrepris chez des sujets non syphilitiques, mais atteints d'angine de Vincent, d'ulcères, de malaria, gonococcies, pyélites, etc., on a observé des cas d'ictère. Ainsi Ruge rapporte 52 cas sur 2.500 non syphilitiques et Filliol qui a observé des cas d'ictère salvarsanique sans syphilis dans 1,75 % des cas. Ils ne précisent pas si ces cas ont été accompagnés d'atrophie du foie ou non. Des statistiques de Ruge et Henrichsdorffs il ressort que l'atrophie jaune survient surtout dans la deuxième période de la syphilis.

Médicament. — Certains auteurs comme Ruge, Rheder, Bechmann, Pulvermacher, Zimmern, admettent que la médication savarsanique joue un rôle non négligeable dans la détermination de ces ictères graves avec atrophie, comme d'ailleurs dans celui des ictères non mortels, que le médicament pourrait déterminer à lui seul.

Doses. — Sur les 25 cas que nous avons recueillis, il y avait eu un traitement de plusieurs séries dans 10 cas. En

ce qui concerne la dose totale de la dernière série, nous trouvons :

<i>Dose totale</i>	<i>Nombre de cas</i>
0,30 à 1 gr.	7
1 à 4 gr.	1
4 à 5 gr.	7
5 à 7 gr.	2
non indiqué	6

La dose déclenchante est très variable et ne semble pas avoir une signification particulière.

Mort. — La mort suit la dernière injection de quelques heures au 111^e jour, ainsi répartis :

1 ^{re} semaine	6 morts
2 ^e et 6 ^e semaines	7 —
7 ^e semaine et au-dessus	5 —
Non indiqué	5 —

Clinique.

Le tableau clinique de l'atrophie jaune aiguë n'est pas toujours uniforme. Peu de symptômes sont spécifiques ou constants. Sa variabilité dépend de la rapidité avec laquelle le processus se forme. Les diverses fonctions du foie ne sont pas toujours atteintes de la même façon.

On peut décrire deux stades : stade prodromique et stade de l'insuffisance hépatique :

Au stade prodromique, on voit des signes peu caractéristiques : lassitude, malaise, douleurs stomacales et

intestinales, vomissements, diarrhée, plus rarement de la température. La jaunisse est le signe le plus constant, mais elle ne se distingue en rien de l'ictère banal. Très souvent, il y a la transformation d'une hépatopathie légère en une forme grave d'atrophie jaune aiguë. Après quelques jours, dans les formes aiguës, ou deux ou trois semaines, dans la forme retardée, survient le tableau typique de l'insuffisance hépatique grave avec la diminution du foie qui est très souvent précédée par une augmentation de volume (Frerichs, Eppinger, Hovatzek). La diminution du foie est surtout prononcée sur le lobe gauche et à sa place on trouve la sonorité intestinale. La palpation révèle la douleur, les selles sont acholiques.

Les signes nerveux qui surviennent caractérisent l'atrophie : l'irritation, agitation malgré la lassitude, altération du caractère avec confusion, somnolence, bâillement, soif, céphalée, et rarement avant le coma hépatique on voit survenir des crises de cris et délire furieux. Hyper ou hypoesthésie, amblyopie et mydriase furent observés.

La température qui monte souvent dans le stade prodromique tombe très souvent dès le début des signes graves, parfois elle remonte à la phase terminale. Le pouls est ralenti, au début seulement, après il devient petit et très accéléré, souvent irrégulier.

La rate est augmentée à la palpation et percussion. Rarement on trouve une ascite, Hauser en trouve cinq fois sur seize cas; dans des cas très rares, on trouve aussi de l'hydrothorax et de l'anasarque. Très fréquemment on trouve un syndrome d'hémorragie cutanée et muqueuse. Le temps de saignement et de coagulation, la quantité de

fibrine, le nombre des plaquettes sont normaux. La formule sanguine montre, à côté d'une éventuelle anémie, souvent une leucocytose à polynucléaire et une relative lymphopénie.

Presque toujours une hyperbilirubinémie. Dans le coma, la réserve alcaline est diminuée, de même la glycémie. La leucine, tyrosine et les acides aminés sont augmentés dans le sang. L'azotémie est diminuée. Les urines très concentrées sont souvent diminuées, aussi on trouve de l'albumine et des cylindres et plus rarement de la glucose. L'urobilinurie est presque constante. L'élimination azotée est généralement augmentée.

Anatomie pathologique.

Macroscopiquement on voit dans la forme type une diminution considérable du volume du foie, des bords tranchants, une capsule finement plissée et une consistance différente suivant le stade. Le foie est tantôt dur et élastique, tantôt élastique et mou, tantôt enfin, flétri et sans consistance.

En général, il y a diminution du foie. Dans les cas aigus avec coloration jaune, plus ou moins diffuse qui est causée par la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques encore présentes. En même temps, l'ictère cause une coloration jaune ocre. La destruction des cellules hépatiques qui sont bourrées de graisse et de bile conduit finalement à des masses amorphes de dégénérescence. Cette évolution conditionne le changement de grandeur et de consistance mentionnée plus haut.

Il se forme des foyers rouges qui correspondent à des infarctus du parenchyme qui s'agrandissent vite et deviennent confluents. Après la résorption des débris de dégénérescence par la voie lymphatique, il reste finalement le stroma hépatique congestionné et dissocié par l'hémorragie, celle-ci donnant la coloration. Le tableau de l'atrophie jaune aiguë s'est transformé en un tableau d'atrophie rouge subaiguë qui frappe en général le lobe gauche et alors on ne reconnaît plus l'image lobulaire.

En même temps s'établit une infiltration inflammatoire qui, dans les cas sus-mentionnés, est liée à des processus de régénération, de l'inflammation des voies biliaires, avec régénéréscences des cellules hépatiques pouvant aller jusqu'à une hyperplasie nodulaire. Des processus cyrrhotiques peuvent compléter le tableau.

Hauser rapporte deux cas où la *laparotomie* fut pratiquée pendant la vie. Il y a une différence considérable entre le tableau trouvé sur la pièce de biopsie et la nécropsie. Naturellement on trouve sur la pièce de biopsie une inflammation, une hyperplasie du tissu conjonctif, une néo-formation des canalicules biliaires. De plus on trouve des nodules parenchymateux avec des grandes cellules, mais de différentes grandeurs. Les noyaux sont en général bien visibles, le protoplasma partiellement coloré en jaune, souvent vacuolaire. Ici aussi, on trouve également des cellules à plusieurs noyaux, mais le plus remarquable est l'apparition des endothéliomes capillaires qui entourent des nodules cellulaires ou bien des cellules isolées. Ce tableau est tout à fait caractéristique. Par endroit où la colorabilité du noyau a souffert, le corps cellulaire est sans contours nets, et le protoplasme est trouble.

LES CRISES NITRITOÏDES A EVOLUTION MORTELLE

Vu la relative fréquence des crises nitritoïdes, les cas qui aboutissent à la mort sont rarissimes.

Etiologie.

Age. — Dans la majorité des cas il s'agit de sujets jeunes, atteints de syphilis récente, mais la crise nitritoïde mortelle peut survenir aussi dans le cas de syphilis ancienne et chez des malades âgés (65 ans dans l'observation de Sézary).

Sexe. — Sur les 21 cas d'accidents immédiats mortels que nous avons recueillis — mais dont nous ne publions que 10 — on relève 12 hommes et 9 femmes, donc les hommes semblent plus fréquemment atteints que les femmes.

Produits. — Le novarsénobenzol étant le médicament le plus employé, on voit la plupart de ces accidents au cours de son emploi, mais ceux-ci peuvent survenir également avec le sulfar.

Doses et dates d'apparition. — Dans 5 cas sur 22, il y avait un traitement antérieur arsenical (cas d'Antonoff,

Sézary, Photakis). Huit fois l'accident est survenu immédiatement après la première injection, quatre fois après la deuxième.

La dose totale injectée dans 50 % des cas est au-dessous de 0 gr. 90. La dose déclanchante varie de 0,15 à 0 gr. 60.

0 gr. 15 à 0 gr. 45.	10 cas
0 gr. 45 à 0 gr. 60.	5 —
0 gr. 75.	1 —
Non indiqué	6 —

Clinique.

Le tableau clinique peut être celui de la crise nitritoïde, typique avec ses deux phases :

D'abord congestion du visage, intense, veines cyanosées et gonflées avec œdème, le malade éprouve en plus de la céphalée violente, de la constriction thoracique;

Puis la phase syncopale avec facies grippé, pouls imprenable, la mort survenant en quelques minutes, ou seulement en quelques heures.

Dans d'autres cas, l'accident mortel revêt la forme de l'œdème aigu du poumon avec sa dyspnée extrême accompagnée d'orthopnée angoissante, toux et expectoration caractéristique ou bien la forme suffocante sans expectoration, voire même la forme foudroyante.

Dans d'autres cas, le tableau clinique se résume en une brusque cyanose avec coma immédiat durant plusieurs heures et aboutissant à la mort malgré les traitements entrepris. Enfin dans quelques cas plus rares on a le tableau de l'embolie pulmonaire.

Anatomie pathologique. — A l'autopsie on ne trouve généralement que de l'hyperhémie et ecchymoses des divers organes, avec une prédominance sur les poumons et quelquefois le cerveau.

Certains auteurs ont cru pouvoir établir une relation de cause à effet entre la mort et les constatations suivantes :

Bouillie alimentaire importante dans l'estomac (cas de Sézary);

Destruction presque totale des reins par tuberculose (cas de Helfors);

Hémo-péricarde (cas de Laurent).

ETUDE PATHOGENIQUE

Dans ce chapitre, nous ne soulèverons pas, bien entendu, le problème pathogénique des accidents du novar dans son ensemble. Nous résumerons d'abord les différents syndromes pouvant se terminer par la mort, en insistant sur quelques notions étiologiques et cliniques, puis nous essaierons de confronter entre eux les résultats ainsi obtenus pour chacun d'eux. Nous chercherons ensuite, si les différents syndromes relèvent du même processus morbide et quel peut être sa nature.

Récapitulation des caractères étiocliniques des accidents mortels du novar.

L'encéphalo-myélopathie arsenicale est celle dont les caractères étiologiques sont en apparence en opposition flagrante avec sa gravité habituelle. En effet, nous avons vu que les accidents surviennent dans l'immense majorité des cas, à la suite d'administration de doses faibles de 15, 30, 45, 60 ctg. rarement plus. La dose totale responsable de l'accident est en général relativement faible. Il est courant de trouver des chiffres d'un gramme, 1 gr. 50, 2 gr. Quand on songe que ces doses ont été injectées en 15

jours à 3 semaines ont dû arriver à en conclure que l'encéphalo-myélopathie arsenicale n'est pas un accident dû à une injection forte ou massive de novar.

On pourrait objecter à ces constatations que les malades ainsi traités avaient déjà reçu une ou plusieurs séries de novar dont le fait s'ajouterait aux injections nouvelles. Cette objection ne résiste pas à la critique. L'accident cérébral peut se produire dès la première série du médicament. Dans d'autres cas, l'intervalle entre les séries de médicament arsenical était toujours celui que selon la méthode classique, on doit toujours respecter : 6 semaines à 2 mois, la drogue est alors complètement éliminée.

Les sujets atteints d'encéphalo arsenicale sont en général jeunes et vigoureux. L'examen général de rigueur avant la mise en œuvre du traitement arsenical a toujours été pratiqué. Certains individus se sont montrés particulièrement prédisposés, en particulier la femme enceinte. L'apparition de ces accidents est brutale, elle évolue rapidement. Les substrats anatomiques de la lésion sont avant tout une inflammation aiguë du cerveau, vaso-dilatation intense, avec œdème cérébral, expliquant l'apparition et l'évolution rapide des symptômes. La possibilité d'une guérison ou d'une mort brusque.

Hémopathies. — On pourra reprendre à propos des hémopathies exactement les mêmes notions que celles que nous avons rapportées à propos de l'encéphalo-myélopathie. Chaque notion étioclinique vraie pour celle-ci, se vérifie également pour celle-là. Les doses dans l'ensemble faibles ou moyennes, l'apparition des accidents à la première série médicamenteuse ou après plusieurs séries.

L'âge jeune des sujets; leur état antérieur satisfaisant; l'évolution brutale des accidents pouvant se terminer en quelques jours par la guérison totale ou la mort rapide. Toutes constatations déjà faites plus haut, notons cependant que nous n'avons pas remarqué que la grossesse fût un facteur prédisposant. Notons également qu'au point de vue physio-pathologique, il ne s'agit pas ici de phénomène d'inflammation aiguë, avec vaso-dilatation et œdème, mais bien plutôt d'une inhibition plus ou moins totale des centres sanguiformateurs pouvant porter électivement sur un des éléments figurés ou au contraire, aboutir à une amyélie totale.

Hépatites. — Pour les hépatites mêmes constatations encore. Il serait vain de croire que les débilités, les alcooliques, les sujets au foie déjà antérieurement touché sont particulièrement prédisposés aux hépatites dues au novar. A l'autopsie de ces malades, une seule fois, à notre connaissance, des lésions anciennes indiscutables ont pu être mises en évidence (kyste hydatique du foie Merklen, Pautrier et Wolf).

Des lésions de sclérose discrètes et sans signes histologiques ou cliniques de souffrance du parenchyme ont été quelquefois trouvées, mais l'ancienneté de ces lésions n'est pas démontrée. En tout cas, jamais les lésions histologiques des hépatites salvarsaniques ne sont celles d'une nécrose totale du parenchyme hépatique dans le genre de celles qu'on est habitué à observer dans l'intoxication phosphorique. Toujours les lésions sont celles de l'atrophie jaune aiguë du foie, caractérisée essentiellement par

une ischémie de l'organe. Quant aux autres notions étiologiques, ce sont encore celles de tout à l'heure : doses faibles, évolution rapide des accidents évoluant vers la guérison totale ou la mort.

Accidents immédiats. — Beaucoup plus rares sont les accidents immédiats du novar, évoluant vers la mort. Tel la crise nitritoïde mortelle, elle peut apparaître comme la crise nitritoïde elle-même, à la suite d'une injection de n'importe quelle dose, chez n'importe quel sujet, elle n'est que la terminaison malheureuse d'une crise nitritoïde grave et en a manifestement la signification.

Accidents associés. — Insistons encore sur le fait que les différents accidents peuvent être associés. Tantôt on peut voir évoluer parallèlement deux accidents plus haut cités, tels par exemple : le cas d'Aljawdin d'atrophie jaune aiguë, associée à une encéphalite hémorragique. Plus fréquentes sont d'autres associations autrement significatives : à l'encéphalo-myélopathie s'ajoutant souvent un érythème médiateur de l'arsénothérapie, type : érythème du 9^e jour; à l'ictère se superpose souvent une éruption urticarienne.

Données tirées de ces constatations.

Ainsi les conditions étiologiques qui peuvent être constatées à la lecture attentive des observations des accidents mortels du novar leur donnent une certaine similitude. Tous peuvent être causés par des doses faibles ou minimales de novar, tous apparaissent chez des sujets jeunes et robustes sans tare. Tous surviennent brutalement et évoluent

rapidement, quelquefois peu de temps après l'injection du médicament. Tous se caractérisent par des lésions à prédominance vasculaire : congestion et œdème ou au contraire ischémie prédominante. Si nous ajoutons que tous ces accidents peuvent encore se voir après le traitement arsenical institué chez des sujets non syphilitiques, qui peuvent être dus aussi bien à une ingestion du produit qu'à son injection (Obs. de May), que, par ailleurs, les mêmes accidents peuvent également s'observer par suite d'administration de produits chimiques ou biologiques les plus variés, nous aurons tous les éléments nécessaires pour discuter la pathogénie de ces accidents.

Essais pathogéniques.

Passons très rapidement en revue les interprétations pathogéniques invoquées. Le *biotropisme direct* (réaction d'Herxheimer), ne peut être soutenu dans certains cas, tels que ceux qui surviennent chez des syphilitiques à la période pré-sérologique et encore bien moins chez des sujets indemnes de toute syphilis. Il serait d'ailleurs difficilement concevable que des lésions d'encéphalo-myélopathie aiguë, d'inhibition hémopoïétique ou d'atrophie jaune aiguë du foie, fussent déterminées par le tréponème ou le produit de sa lyse alors que la syphilis elle-même, même très virulente, n'y donne jamais lieu.

Le *biotropisme indirect* (réactivation de germes saprophytes) ne peut être défendu dans les cas mortels que nous décrivons. Quel serait le germe d'une encéphalite aiguë apparaissant en quelques heures après une injection et

tuant en quelques jours ou rétrocedant pour laisser une guérison sans séquelles. Est-on sûr du caractère infectieux d'une aleucie hémorragique ou d'une anémie ou d'une thrombopénie? Est-on sûr de l'origine infectieuse d'une atrophie jaune aiguë du foie apparaissant brusquement et évoluant sans fièvre, ne donnant pas de signes d'inflammation hépatique?

Il ne s'agit pas de phénomènes toxiques. Le terme d'*intoxication* doit être réservé — comme le dit notre maître Tzanck — à des accidents strictement subordonnés à l'action du poison. Les accidents toxiques sont identiques pour une même substance chez tous les sujets. Ils sont proportionnels aux doses, reproductibles chez l'animal. Ils sont réalisés à coup sûr. Tous ces caractères font défaut dans les accidents de la chimiothérapie.

En effet, les accidents que nous avons décrits peuvent survenir tous à la suite d'administration de doses faibles et même minimales, chez des sujets jeunes et robustes, sans atteinte préalable des émonctoires. Parmi les sujets traités, ce ne sont pas les plus âgés ou les moins valides qui présentent des accidents. Bref, les accidents ne sont pas proportionnels aux doses, caractère suffisant pour éliminer la nature toxique de ces accidents.

Il semble donc s'agir de phénomènes réactionnels, des phénomènes d'*intolérance*. Les accidents du rovar en présentent en effet tous les caractères : ils sont indépendants de la dose du produit ; ils apparaissent et évoluent d'une manière aiguë et rapide, quelquefois par poussées successives et se traduisent par des lésions à prédominance vasculaire et non nécrosante ; ils s'accompagnent souvent de

phénomènes certainement réactionnels, tels l'urticaire, l'arthralgie, l'érythrodermie. Ils peuvent présenter une certaine prédilection pour des sujets réagissant facilement à différents autres produits, sous forme d'eczéma, d'urticaire, etc. Ils peuvent se voir avec des caractères identiques au cours de médicaments tout autres que les arsénobenzols (or, bismuth, mercure).

Chaque accident mortel du novar peut toutefois appartenir à une classe plus spéciale du processus d'intolérance, dont Tzanck a précisé récemment les différentes modalités.

Ainsi la crise nitritoïde est un accident d'intolérance neuro-végétative, il s'agit au point de vue physio-pathologique, d'un processus de déséquilibre brusque pouvant aboutir à la mort. Ce véritable phénomène de choc constitue le cadre de l'intolérance immédiate aux arsénobenzènes.

Les accidents tardifs d'intolérance représentés essentiellement par l'érythrodermie ou l'ictère catarrhal sont rarement mortels. Citons cependant que celle-ci a pu être la porte d'entrée d'une infection mortelle. Il s'agit là de phénomènes d'intolérance tissulaire.

Ce sont les accidents médiats qui sont responsables du plus grand nombre de cas mortels. Ici c'est en premier lieu à l'encéphalo myélopathie qu'il faut penser, sa nature est éclairée particulièrement par les nombreuses analogies qu'elle a avec les érythèmes dits du 9^e jour : même date d'apparition, association fréquente, même processus inflammatoire, la différence de pronostic tient à la différence de siège. Dans le même cadre, et pour les mêmes raisons, on peut ranger les hémopathies et la plupart des hépatites,

prenant le plus souvent la forme d'hépatonéphrites. La lésion inflammatoire vaso-motrice déborde un organe et en touche d'autres.

Notons enfin que si certains accidents apparaissent dès le début du traitement traduisant un processus d'idiosyncratie, d'autres, au contraire, nécessitent, pour se manifester, un traitement prolongé par doses faibles et répétées pouvant faire évoquer légitimement un processus de sensibilisation.

En résumé, selon nous, le plus grand nombre de ces accidents relèvent de l'intolérance individuelle et c'est cette notion que l'on évoque sous les termes d'idiosyncrasie, de sensibilisation, de choc, d'anaphylaxie, d'allergie, termes qui indiquent des modalités de ce processus général.

ETUDE PROPHYLACTIQUE

Dans le chapitre précédent, nous avons essayé de dégager quelques notions pathogéniques sur les accidents mortels du novar. Nous sommes arrivés à la conclusion que la plupart d'entre eux devaient être mis sur le compte d'une intolérance individuelle. Cette conclusion ne doit pas cependant dispenser le praticien d'effectuer dans tous les cas un examen approfondi du malade en vue de l'étude de l'état de ses organes.

Les arsénobenzènes, médicaments non dépourvus d'aléas, ne doivent être réservés qu'aux individus sans tares.

Avant d'aborder la prophylaxie proprement dite, disons un mot sur la fréquence de ces accidents mortels.

La critique qu'on peut faire à la majorité des travaux apparus sur ce sujet est de ne pas être un travail d'ensemble. Chacun rapporte un cas, deux cas, mais n'apporte pas le bilan exact des accidents qu'il a pu observer sur un nombre élevé de malades traités par lui. Les quelques rares travaux conçus dans cet esprit montrent des chiffres assez contradictoires

Glaser, C. P. Imerman et S. W. Imerman rapportent le tableau ci-dessous :

	Nombre de cas	Injections	Complications	Morts
Allemagne 1914	74.018	288.942	642	56
Allemagne 1917	265.168	268.946	—	70
Cologne 1920	—	225.780	—	12
Civil England	77.645	298.011	77	10
British Military Hosp.....	4.887	39.036	126	3
British Military Hosp.....	18.500	125.000	250	10
U. S. Navy 1925-29.....	16.075	257.789	282	20
Total.....	456.293	1.503.504	1.377	181

Cette statistique démontre (en laissant de côté les deux séries incomplètes) que sur 191.125 malades, ayant reçu 1.108.778 injections de novar, il y avait 1.377 complications. C'est-à-dire une complication sur environ 129 cas et sur 804 injections et enfin, 1 cas de mort sur 2.699 malades et 14.384 injections.

Laurent et Martinet rapportent la statistique de 3.125 malades traités par eux, ayant reçu 33.480 injections. Sur ce nombre ils ont eu 192 accidents, dont 8 mortels, ce qui fait 1 cas de mort sur environ 390 malades et sur 4.185 injections.

W. Burckhardt et E. Diem ont traité 1.090 malades, 487 hommes et 603 femmes, ayant reçu 20.000 injections environ. Sur ce nombre, ils notent des accidents sur 272 cas, soit 82 hommes et 190 femmes, dont 2 mortels, ce qui fait un cas de mort sur 545 malades et sur environ 10.000 piqûres.

Donc, suivant les auteurs, nous avons des chiffres assez

contradictoires, remarquons qu'une statistique absolument exacte ne saurait être établie. car certains des accidents peuvent n'être que des coïncidences et inversement, surtout en ce qui concerne les traitements ambulatoires, des accidents graves peuvent survenir, qui ne sont pas portés à la connaissance du médecin.

Pouvons-nous, par une codification de l'arsenothérapie, diminuer encore ses risques? Certaines règles classiques sont à respecter, car le novar ne doit être appliqué qu'au bon escient.

La brusquerie des injections, leur trop forte concentration est un facteur capital de choc, aussi certains accidents, et non des moins graves, peuvent être évités à coup sûr par l'administration lente de la drogue. Il suffit pour cela que la dose du médicament à injecter, dissoute dans une quantité importante de sérum physiologique, soit instillée dans la veine, goutte à goutte. Une telle injection, qui dure trois heures, ne donne jamais de crise nitritoïde.

Des accidents tardifs peuvent être également évités : accidents tissulaires en rapport avec une sensibilisation de l'organisme par des doses faibles et répétées, qui semble pouvoir être évitée par l'administration de doses d'emblée importantes et rapprochées.

C'est pour cette raison qu'ils n'ont jamais été observés dans la technique de Politzer, Chevallier et dans celle plus récente introduite dans la thérapeutique par Chargin, Lœif-fer et Hyman (instillation intra-veineuse continue) d'une part, et par M. Tzanck et son école, d'autre part (instillation I. V. lente, goutte à goutte, 3 injections quotidiennes de 1 gr. 50 de novar; 4 gr. 50 en 3 jours).

Depuis, en raison de deux ordres de manifestations, M. Tzanck a été amené à modifier sa technique :

1^o La dose de 4 gr. 50 en 3 jours apparaît manifestement à la limite de la dose toxique et peut donner lieu à des signes de début de polynévrite (fourmillements dans les jambes, diminution des réflexes achilléens et rotuliens) aussi la dose a été diminuée de moitié soit 3 fois 0 gr. 75, mais pratiqués deux semaines de suite, avec un repos de 5 à 6 jours entre les deux séries de 2 gr. 25 chaque fois.

2^o Deux accidents graves (dont l'un n'est probablement qu'une coïncidence) ayant été observés et publiés.

Cette technique permet d'attendre l'éclosion des accidents du 10^e jour (d'ailleurs rapportés au 6^e ou 7^e jours avec ces méthodes massives), ce qui permet d'effectuer la deuxième partie du traitement après qu'on ne redoute plus l'apparition du syndrome secondaire de la chimiothérapie.

Quant aux accidents médiats, les plus graves, on n'a malheureusement pas, à l'état actuel de nos connaissances, de moyens efficaces pour les combattre. Le seul point particulier, c'est le raccourcissement de leur date d'apparition au cours de l'arsenothérapie massive, par instillation lente goutte à goutte. Au moins peut-on dire qu'avec cette technique, ces accidents médiats ne sont pas plus fréquents qu'avec les autres, bien au contraire.

On peut donc dire que cette dernière technique constitue par rapport à la méthode classique, un réel et important progrès.

OBSERVATIONS

OBSERVATIONS D'ENCEPHALO-MYELOPATHIE¹

- 1° Chatellier L. (*Annales de Dermat. et Syphil.*, 1920). H. 25 ans Σ^1 après quelques injections de mercure et 2×75 de Novar en 8 jours présente une crise épileptiforme, coma et mort en 3 jours.
- 2° Guibert M. (*idem*). H. reçoit 3 gr. 15 Novar en 21 jours pour Σ^2 . Après la dernière injection de 0 gr. 90 survient crise épileptiforme, coma et mort en 5 jours. Pas d'autopsie.
- 3° Nicolas et Lacassagne (*idem*, 1921). F. 20 ans reçoit pour Σ^2 30 + 45 de Novar en 7 jours. Crise épileptiforme, coma et mort en 3 jours. Pas d'autopsie.
- 4° Caluzzi Nieves (*Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle*, 1921). F. 37 ans, Σ^2 , grossesse de 8 mois. Après 2 inject. de Novar de 30 et 40 en 8 jours, apparition de S. cérébraux et mort en 4 jours. Autopsie : hémorragie punctiforme dans les capsules.
- 5° Henneberg R. (*Klin. Wochenschr.*, 1922). F. 27 ans, Σ^2 . Reçoit 1 gr. 60 Novar. Dernière 0 gr. 40. Signes cérébraux et mort en 2 jours.

1. Abréviations : H = homme, F = femme, Σ = syphilis.

- 6° (*Idem*). F. 48 ans, non syphilitique. Traitée par 8 injections de Novar pour pneumonie putride. Après la dernière injection de 0 gr. 45, mort en 19 heures avec des signes d'apoplexie.
- 7° Gonin R. (*Rev. méd. de la Suisse normande*, 1922). F. 40 ans. Σ depuis 6 ans, non traitée. Reçoit 8 injections de Salvarsan, en tout 3 gr. 15. Malaise, troubles et mort en 47 heures.
- 8° Hausteen H. (*Norsk. magaz. f. laegevidenskaben*, 1924). F. 24 ans. Grossesse de 10 semaines. Reçoit 4 inj. de Novar et meurt en 2 jours.
- 9° White A. (*Indian med. gaz.*, 60, 1925). F. 24 ans. Σ récente. Après 2 $\times$ 0,30 de Novar, signes de méningo-encéphalite et meurt en 100 heures.
- 10° (*Idem*). F. 24 ans. Σ depuis 5 ans. Reçoit 2 gr. Novar en 8 semaines, après quoi surviennent des convulsions, ensuite ictère et mort en quelques jours.
- 11° Sirota L. S. (*Venereol. Dispens. Schitomir Ukraine*, 1926). H. 22 ans. Σ^2 reçoit Hg. et Novar en 3 semaines. Mort en 33 heures avec signes cérébraux. A l'autopsie : œdème du cortex, adhérence entre dure et pie-mère.
- 12° Post, Charles D. (*Americ. Journ. of Syphil.*, 1927). H. 27 ans reçoit 30 + 40 de sulpharsphénamine en 11 jours. Après 2 jours mort avec des signes nerveux. A l'autopsie, signes d'encéphalite hémorragique.
- 13° Efron et Galperin (*Venerolog. i dermatologija*, 1927). H. 22 ans avec Σ^2 reçoit 2 fois 0,45 de Novar et meurt en 2 jours avec les signes d'une encéphalite hémorragique.

- 14° Spilmann, Furkinsholz et Watrin, 1928 (*Bul. Soc. fr. Dermat. et Syphil.*, 35). F. 18 ans, Σ récente. Après 3 inject. de Novar de 10, 30, 45 cg. en 6 jours, présente des S. nerveux et une éruption rougeoliforme et meurt en 4 jours.
- 15° (*Idem*). F. 37 ans gravide de 7 mois, meurt en 2 jours après avoir reçu 15 et 30 de Novar, à 7 jours d'intervalles.
- 16° Airapetjane et Munder (*Russk. Vestn. Dermat.*, 1930).
H. 23 ans sans tares, meurt en 3 jours après l'administration de 45 + 60 de Novar à 7 jours d'intervalle. Encéph. hémor., confirmé à l'autopsie.
- 17° Gammeltoft S. A. (*Abt. A. Reichshosp. v. Univ. Frauenklin., Kopenhagen*), 1930. Une femme ayant une Σ ancienne et irrégulièrement traitée reçoit au terme de sa grossesse 2 $\times$ 40 de Novar en 4 jours. Après la dernière : urticaire, coma et mort en 3 jours. Encéph. hémorr.
- 18° Kapsucinski H. (*Ceska Dermat. Sambergerfestschr.*, 1931). F. de 21 ans après un traitement mixte antérieur reçoit 5 $\times$ 45 Novar. Après la dernière : urticaire, œdèmes articulaires, hémorragies cutanées et S. nerveux. Mort en 5 jours.
- 19° Pollak E. (*Wien. klin. Wochenschr.*, 33, 1926). F. antérieurement traitée par le mercure, fait après une inject. unique de Salvarsan une myélite et en meurt. Le diagnostic est confirmé à l'autopsie.
- 20° Heyn W. (*Berl. Dermat. Gesel.*, 1922). H. 22 ans. Σ^2 reçoit une injection de Novasurol et 1 gr. 80 Novar en 4 semaines.

Après la dernière injection de 0 gr. 60 survient une paraplégie compliquée de septicémie et la mort en 2 mois. Autopsie : pachyméningite médullaire.

OBSERVATIONS D'HEMOPATHIE

- 1° Rabut R. et Oury P. (*Presse Méd.*, 75, 1922). H. 51 ans, tabétique, antérieurement déjà traité par le Novar, reçoit 0 gr. 60. Apparition des hémorragies cutané-muqueuses et mort en 9 jours.
- 2° Callomon Fr. (*Dermatol. Wochenschr.*, 49, 1922). H. 25 ans. Σ^1 . Après 15 + 30 de Novar à 8 jours d'intervalle, apparition d'un purpura hémorragique et d'une hémorragie pulmonaire qui entraîne la mort.
- 3° Lesné M. (*Soc. Méd. des hôpitaux*, 1922) (Cas de M. Massary). Après une injection unique de 45 cg. de Novar, un malade fait une anémie pernicieuse aplastique avec ph. méningés qui entraîne la mort en 14 jours.
- 4° Rosenbloom J. (*Journ. of laborat. a. clin. med.*, 1, 1923). Après injection unique de 0 gr. 60 d'arsphénamine, gingivorragie très intense qui amène la mort en 14 jours par anémie.
- 5° Roldan Tapia, Delfin (*Med. Ibera*, 21, 1927). H. 27 ans pour un chancre redux, reçoit 3 inject. de salvarsan à 0 gr. 30. Meurt en 10 jours présentant une hémorragie cutané-muqueuse avec hypertrophie de la rate et des ganglions.
- 6° Appel B. (*Dep. f. Dis. of the Skin. Boston*, 1930). H. 46 ans, après 2 gr. 40 de Novar avec comme dernière dose 0,60, fait

une réaction agranulocytaire et purpurique et meurt en 5 jours.

7° Dimitracoff et Stancoff (*Clin. bulg.*, 3, 1930). F. 20 ans, reçoit quelques injections de Bi. et de Novar (1 gr. 80 en 2 semaines) dont la dernière de 0 gr. 30 déclenche une agranulocytose. Mort en 13 jours. Confirmé à l'autopsie avec dégénérescence parenchymateuse du myocarde, du foie et des reins.

8° Spanier Fr. (*Dermat. Abt., Stadt. R. Wirchow Krankenh. Berlin*, 1931). F. 36 ans après la 8^e injection de Salvarsan fait une érythrodermie avec hypertrophie du foie et de la rate et agranulocytose qui entraîne la mort en 40 jours. Autopsie : pas d'érythropoèse dans la moelle du fémur.

9° Muller F. (*Tagung Ungar. Dermat. Geselsch.*, 1932). F. 39 ans traitée antérieurement par Bi. et Revival (Salvarsan) reçoit 3 gr. 15 de Novar. Elle fait une anémie aplastique et meurt en 3 semaines. A l'autopsie : dégénérescence graisseuse et hémorragie des organes.

10° Emmanuel Sv. (*Nord. med. Tidskr. Kobenhavn*, 1933). F. 26 ans. Après une 3^e série de traitement mixte se déclare un purpura avec agranulocytose, qui 5 jours après se complique d'hémiplégie, entraînant la mort en un jour.

11° Morikava et Takahiro (*Jap. Journ. of Dermat.*, 1935). H. 29 ans reçoit pour maladie de Nicolas-Favre $3 \times 0,60$ de Novar en 8 jours. Agranulocytose et mort en 12 jours. Autopsie : lymphogranulome inguinal; diathèse hémorragique de la plupart des organes; tumeur de la rate.

- 12° Kobori I. (*Jap. J. of Dermat.*, 1936). F. 21 ans Σ^1 , reçoit quelques injections de Bi et de « N. N. T. » Salvarsan (0 gr. 84 en 2 semaines). Après la dernière dose de 0 gr. 36 il se déclare une agranulocytose qui entraîne la mort en 35 jours.
- 13° Vedel, Giraud M. et Giraud G. (*Ann. Dermat. et Syphil.*, 1923). H. 35 ans ayant eu déjà plusieurs séries de Novar reçoit une nouvelle de 5 gr. 60 en 6 semaines. Après quoi il fait une anémie pernicieuse aplastique fébrile avec purpura et meurt en 4 semaines.
- 14° Gougerot, Blum, Degos et G. Brouet (*Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.*, 1936). H. 36 ans ayant eu un chancre en 1933 fut traité par Novar et Bi. Pour réinfection reçoit quelques injections de Novar (2 gr. 25 en tout). Après la dernière injection de 0 gr. 75, il y a apparition d'une agranulocytose avec herpès et mort en 18 jours. A l'autopsie : ulcération nécrotique des amygdales; reins congestifs. Moelle osseuse pauvre en cellules mais charpente intacte.

OBSERVATIONS D'HEPATITE GRAVE

- 1° Ravaut P. (*Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.*, 1921). F. 18 ans, reçoit pour Σ^2 un traitement mixte Hg.-As., 4 gr. 70 en tout, dont la dernière dose de 0 gr. 75 déclenche un ictère. On reprend le traitement mais coma et mort en quelques heures. Autopsie : foie jaune cirieux.
- 2° Policard, Pinard (*Paris Médical*, janv. 1921). H. 28 ans, Σ^1 en 1912. Soigné déjà par un traitement mixte, reçoit 30 + 30 + 45 de Novar en 3 semaines. Après la dernière injection

ictère grave et mort en 42 jours. Autopsie : atrophie jaune aiguë du foie. As. dosé, 10 fois supérieur à la normale.

3° Gottron (*Berl. Dermat. Gesel.*, 12 juillet 1921). A un H. de 70 ans déjà traité antérieurement, on fait un traitement mixte dont 1 gr. 30 de Novar en 7 semaines. Après la dernière injection de 0 gr. 10 on constate un ictère avec hypertrophie du foie, puis coma et mort en 3 semaines. Atrophie jaune aiguë.

4° (*Idem*). H. 47 ans, $\Sigma 3$. Après quelques injections de Hg. et de Novar (4 gr. 05 en 8 semaines) survient un urticaire puis ictère et la mort en 26 jours. Atrophie jaune aiguë.

5°. Hejn W. (*idem*, 1922). H. 22 ans pour Σ^1 reçoit Hg et 3 gr. 60 de Novar. Ictère et mort en 9 semaines par atrophie jaune aiguë du foie.

6° Kirsch A. (*Wien. klinisch. Wochenschr.*, 1924). P. 43 ans. Σ^2 . 4 gr. 50 Novar en 8 semaines. Après la dernière dose de 0 gr. 30 survient un érythème avec ictère et la mort en 16 jours. Autopsie : atrophie jaune et rouge aiguë du foie.

7° Merklen, Pautrier, Wolf (*Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.*, 1924). H. 33 ans, P. G. reçoit 4 gr. 35 de Novar. Après la dernière injection de 0 gr. 75 une érythrodermie exfoliante se déclare avec ictère et purpura géant et la mort survient en 24 jours. Autopsie : foie 1950 gr. avec kyste hydatique de 1250 gr.

8° Sirota L. S. (*Venereol. Dispensar, Schitomir, Ukraine*, 1926). Après la 1^{re} injection de 0 gr. 30 d'une série mixte (la 4^e) de Hg-As, un malade de 22 ans, meurt en 7 jours avec

les signes d'une atrophie jaune aiguë du foie. Diagnostic confirmé à l'autopsie.

- 9° Aljawdin A. (*Arch. f. Dermat.*, 170, 1934). H. 23 ans, ayant de l'urobiline dans ses urines reçoit pour Σ^3 quelques injections de Bi. et 3 fois 0 gr. 30 de Novar. Il fait un ictère et meurt en 18 jours. Autopsie : Atrophie jaune aiguë du foie.

OBSERVATIONS D'ACCIDENTS IMMEDIATS MORTELS

- 1° De Favento P. (*Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle*, 64, 1923). H. de 40 ans présentant un ictère et traité antérieurement pour sa Σ datant de 10 ans, reçoit 15 + 30 de Novar à 8 jours d'intervalle. Tout de suite après la dernière injection crise nitritôide et mort en 1 heure. Autopsie : Hyperémie et ecchymoses dans tous les organes.
- 2° Giacardy F. (*Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.*, 1924). H. 23 ans reçoit pour Σ^3 1 gr. 20 de Novar en 3 semaines. Après la dernière injection : angoisse, orthopnée, vomissements et mort en 18 heures. Autopsie : poumons et reins congestionnés; calcul du rein.
- 3° Photakis A. B. (*Dtsch. Zeitschr. J. d. ges. gerichtl. Med.*, Bd. 6, 1925). F. 20 ans reçoit une nouvelle série de Novar pour Σ^2 (1 gr. 80 en 2 semaines). Après la dernière injection de 0 gr. 60, coma brusque et mort en 10 minutes. Autopsie : hyperémie cérébrale.
- 4° Klaer G. (*Ugeskrift. f. laeger* 87, 1925). F. 33 ans enceinte, déjà traitée par le Novar, reçoit 2 inj. (45 + 60). Après la

dernière piqure, malaise, cyanose, puis les signes d'un œdème pulmonaire; mort en 2 heures.

5° Maurer Zdislaw (*Polska gazeta lekarska*, 5, 1926). H. 23 ans, Σ^1 en 1924, et traité par Hg-As, reçoit 0 gr. 30 de Salvarsan en 10 jours, dont la dernière dose de 0 gr. 15 déclenche des vomissements, cyanose, diarrhée sanguinolente. La mort survient en 5 heures.

6° Antonoff A. et Klissuroff A. (*Med. spissanie, Bulgarie*, 1929), crise nitritoïde mortelle après la 3^e injection de la 3^e série de Salvarsan. A l'autopsie : hémorragie dans les organes abdominaux, œdème des méninges.

7° Laurent Ch. (*Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.*, 1929). H. de 30 ans sans tare après une injection de 0 gr. 30 Novar tombe brusquement et meurt en 56 heures. Autopsie : hémopéricarde et organes congestionnés.

8° Triana, Juan Gran et R. Cespedes (*Bol. Soc. cub. Dermat.*, 1930). Un H. de 20 ans fait une crise nitritoïde après la 3^e injection de 0 gr. 45 de Novar et meurt en 10 minutes.

9° Milian (*Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.*, 1929). F. 30 ans reçoit pour fièvre typhoïde une injection I. V. de 0 gr. 15 de Sulfar. Œdème aigu du poumon et mort en 2 heures. Autopsie : œdème pulm. et myocarde plein de bacilles (Eberth ?)

10° Sézary, E. Friedmann et P. Chauvillon (*idem*, 1935). H. 65 ans antérieurement traité par Novar + Bi. reçoit pour Σ^3 une nouvelle série de Novar (0 gr. 90 en 1 semaine). Après la dernière injection de 0 gr. 45, crise nitritoïde mortelle en 55 minutes. Autopsie : œdème pulmonaire, myocarde graisseux, foie congestionné. (Repas avant l'injection.)

CONCLUSIONS

I. Les accidents mortels de la chimiothérapie arsénobenzolique, bien que plus rares de nos jours, sont encore observés actuellement. Ils s'apparentent singulièrement avec ceux observés au cours d'autres méthodes chimiothérapiques.

II. D'après les statistiques les plus complètes on peut évaluer à 1 cas de mort sur 2.699 cas et sur 14.384 injections environ.

III. Les cas de mort, incomparablement plus fréquents avec les doses faibles, semblent donc tenir plus à la prédisposition du sujet qu'à la toxicité des médicaments.

IV. Cliniquement : d'après les organes atteints, on peut les diviser en :

- Encéphalomyélopathie;
- Hémopathie;
- Hépatite grave avec atrophie;
- Crise nitritoïde;
- Œdème aigu du poumon;
- Embolie;
- Erythrodermie mortelle.

V. Il nous semble préférable de les grouper d'après leur date d'apparition en :

— Accidents immédiats : crise nitritoïde;
œdème aigu;
embolie.

— Accidents secondaires : encéphalomyélopathie;
hémopathie;
ictère grave précoce, etc., etc.

— Accidents tardifs : érythrodermie;
ictère tardif.

La plupart des cas de mort relèvent des deux premiers groupes : accidents immédiats et accidents secondaires.

VI. Ce groupement permet également certaines considérations d'ordre prophylactique.

Les accidents tardifs (les plus rarement mortels), semblent être évités par l'usage de fortes doses d'emblée, qui favorisent moins les phénomènes de sensibilisation.

Les accidents immédiats (du type nitritoïde) semblent évités par la lenteur de l'injection. Ce qui donne tout son intérêt à la technique de l'instillation intraveineuse.

Par contre, les accidents du syndrome secondaire ne sont actuellement absolument évités par aucune technique.

Vu,

Le Doyen ;
TIFFENEAU.

Vu,

Le Président de la thèse :
TANON.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE¹

- Aljawdin.** — « Leberatrophie und Neosalvarsan » (*Arch. f. Dermat. und Syphil.*, 1934).
- Autissier.** — *Contribution à l'étude des accidents sanguins post-arsénobenzoliques* (Thèse, Paris, 1931).
- Braillon.** — *Les agranulocytoses de l'arsénothérapie* (Thèse, Paris, 1935).
- Burckhardt (W.) und Diem (E.).** — « Statistische Angaben über Salvarsannebenerscheinungen » (*Arch. f. Dermat. und Syphil.*, 1934).
- Buttner.** — *Contribution à l'étude de la toxicité des arsénobenzènes* (Thèse Paris, 1933).
- Dreyfus (I.).** — *Etude critique des accidents mortels attribués au 606* (Thèse, Genève, 1912).
- Fernet (J. M.).** — *Les accidents dus aux arsénobenzols* (Thèse, Lille, 1921).
- Fillioli (L.).** — *Contribution à l'étude des ictères parathérapeutiques* (Thèse, Paris, 1929).
- Fulder.** — « Die akute gelbe Leberatrophie » (*Zentr. f. Haut und Geschlechtsler.*, 49, 1934).

1. Voir aussi les références accompagnant chaque observation.

- Glaser (M. A.), Imerman (C. P.) and Imerman (S. W.).** — « So-called Hemorrhagic encephalitis and myelitis secondary to intravenous arsphenamins » (*Americ. J. of the Medical Science*, 189, 1935).
- Gennes (L. de).** — « Les accidents de l'arsénothérapie » (*Progrès Médical*, août 1936).
- Gougerot.** — « La défense et l'immunisation par la peau » (*Journ. des Praticiens*, 1933).
- « Pathogénie et traitement des accidents de l'arsénothérapie » (*Journ. des Praticiens*, n° 45 et n° 46, 1925).
- Graffar.** — « Contribution à l'étude des ictères survenant au cours du traitement arsénical » (*Presse Médicale*, 1937, p. 661).
- Hauser.** — « Zu fragen der akuten bzw. subakuten Leberatrophy » (*Wirschows Arch. f. pathol. Anat. und Physiol.*, 1921).
- Julienne (M. G.).** — *Le choc novarsénical et sa topophylaxie* (Thèse, Lille, 1921).
- Laurent et Martinet.** — « Bilan de 10 ans de traitement » (*Ann. Mal. vénér.*, 1937).
- Lerredde et Kuenemann.** — « Les accidents du 606 et leur cause » (*Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil.*, 1911).
- Milian.** — « Les morts du 606 » (*Paris Médical*, mars 1912).
- « Novarsénobenzol, apoplexie séreuse, adrénaline » (*Annales des Mal. vénér.*, avril 1919).
- « L'apoplexie séreuse arsénicale » (*Revue fr. de Dermat. et de Vénérol.*, sept.-oct. 1937).
- « L'érythème du 9^e jour avec encéphalite » (*Idem*).
- Phelps (J. R.) et Washburn (W. A.).** — « Effects of arsenical compounds employed in treat of syphil. in U. S. Navy, statistical study of results of 27.354 inj. dose » (*Urol. of cutan. Rev.*, 34, 1930).

- Ravaut (P.).** — « Les accidents produits par les Novarsénob. Essais de classif. et de prophylaxie » (*Annales de Dermat. et de Syphil.*, 1921).
- Ruge (H.).** — « Ein Beitrag zur Gelbsuchtfrage » (*Arch. f. Dermat. und Syphil.*, 1925).
- « Die Zusammenhänge zwischen Syphilis, Salvarsan und der sog. katarrhalischen Gelbsucht auf Grund von 2500 in der Marine von 1919-1929 beobachteten Fällen » (*Dermatol. Wochenschr.*, 1932).
- Sidi (E.).** — *Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie* (Thèse, Paris, 1932).
- Siraga.** — *Les ictères médiats de la chimiothérapie anti-syphilitique* (Thèse, Paris, 1937).
- Tzanck (A.).** — « Accidents des arsénobenzols » (*Bull. de l'Académie de Méd.*, 1927).
- *Immunité, Intolérance, Biophylaxie* (éd. Masson, 1932).
- Tzanck (A.), Bensaude et Cachin (M.).** — « Les ictères de la chimiothérapie anti-syphilitique » (*Presse Médicale*, 43, 1935, p. 1345).
- Tzanck.** — « Intolérances méningées » (*Sté Méd. des hôpitaux*, 1935, p. 1499).
- « Les accidents de la chimiothérapie antisiphilitique » (*Le Documentaire Médical*, mai 1937).
- « Les accidents de la chimiothérapie » (*Progrès Méd.*, avril 1938).

